

Intermitterende of dagelijkse ijzersuppletie

Lood om oud ijzer?

Lotje Korteweg, Michiel Bos, Martine Dam

Veel vrouwen in de vruchtbare levensfase hebben last van ijzergebrekanemie. Huisartsen schrijven hun vaak dagelijkse ijzersuppletie voor, maar deze behandeling heeft bijwerkingen (zoals obstipatie). Wij gingen na of intermitterende ijzersuppletie een alternatief is. Dat bleek niet het geval te zijn, hoewel sterk bewijs hiervoor ontbreekt.

Een 25-jarige vrouw komt op het spreekuur vanwege vermoeidheidsklachten. Na aanvullende diagnostiek worden haar klachten geïdentificeerd als ijzergebrekanemie. De huisarts schrijft ferrofumaraat 3 d 100 mg voor, conform de NHG-Standaard Anemie.¹ Na 8 dagen komt zij terug op het spreekuur vanwege misselijkheid en obstipatie. Zij vraagt zich af of er geen andere behandelmogelijkheden zijn. Daarom is onderzocht of intermitterende ijzersuppletie effectief is in het verminderen van ijzergebrekanemie en minder bijwerkingen geeft dan dagelijkse ijzersuppletie bij niet-zwangere vrouwen in de vruchtbare levensfase.

ZOEKSTRATEGIE EN RESULTATEN

We doorzochten de literatuur aan de hand van het PICO-systeem (P = patient/population/problem; I = intervention; C = comparison; O = outcome).

P = niet-zwangere vrouwen in de vruchtbare levensfase met ijzergebrekanemie

I = intermitterende suppletie van oraal ijzer

C = dagelijkse suppletie van oraal ijzer

O = effect op ijzergebrekanemie en ervaren bijwerkingen

UpToDate haalt twee onderzoeken aan waaruit blijkt dat er

steeds meer bewijs is voor het gebruik van intermitterende ijzersuppletie bij ijzergebrekanemie wat betreft ijzerabsorptie. Dit zou zelfs tot betere resultaten leiden dan dagelijkse ijzersuppletie.² Ook het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* publiceerde in oktober 2019 een artikel waarin voor aanpassing van het huidige doseringsschema werd gepleit. De auteurs van dit artikel voegden intermitterende ijzersuppletie toe als behandeloptie in het geval van bijwerkingen.³ Voor ondersteunende bewijsvoering zochten we op 1 december 2019 in PubMed met de zoektermen ((anemia, iron deficiency[tiab]) OR “Anemia, Iron-Deficiency”[Mesh]) AND “Administration, Oral”[Mesh] OR Drug Administration, Oral) AND “Menstruation”[Mesh]) AND ((“ferrous sulfate”[Supplementary Concept]) OR “Iron”[Mesh])).

Na selectie van systematische literatuuronderzoeken bleven er drie onderzoeken over die we hebben gescreend op basis van het abstract. Er bleek slechts een systematisch literatuuronderzoek beschikbaar waarin intermitterende ijzersuppletie werd vergeleken met dagelijkse ijzersuppletie bij niet-zwangere vrouwen met een ijzergebrekanemie.⁴ In deze cochrane review met meta-analyse werden twee vergelijkingen gemaakt:

1. intermitterende ijzersuppletie versus geen suppletie/placebo
2. intermitterende ijzersuppletie versus dagelijkse suppletie

Voor het beantwoorden van de PICO-zoekvragen maakten we gebruik van de tweede vergelijking, waarbij 13 RCT's met in totaal 6213 niet-zwangere vrouwen in de vruchtbare levensfase. Helaas bleek deze cochrane review over onvoldoende data te beschikken om de uitkomstmaat ijzergebrekanemie te



Het advies in de huidige NHG-Standaard Anemie, waarin dagelijkse suppletie van ferrofumaraat wordt aanbevolen, blijft van kracht.

Foto: Shutterstock

analyseren. Daarom bespreken we de uitkomstmaat anemie. Dit is de belangrijkste uitkomstmaat waarop de auteurs hun conclusie hebben gebaseerd en is bij benadering ook de meest geschikte uitkomstmaat om onze onderzoeksvraag te beantwoorden.

Acht RCT's omschrijven het effect op anemie, waarbij geen significant verschil werd gevonden tussen vrouwen die dagelijkse ijzersuppletie kregen en vrouwen met intermitterende ijzersuppletie (RR 1,09; 95%-BI 0,93 tot 1,29; 1749 patiënten). De heterogeniteit van deze analyse was laag ($I^2 = 12\%$) en de kwaliteit van dit bewijs werd beoordeeld als matig. In zes RCT's werd de secundaire uitkomstmaat bijwerkingen geanalyseerd. De auteurs suggereren dat er bewijs is voor minder bijwerkingen in de groep die intermitterende ijzersuppletie kreeg (RR 0,41; 95%-BI 0,21 tot 0,82; 1166 patiënten).

DAGELIJKSE SUPPLETIE HANDHAVEN

Op basis van dit systematische literatuuronderzoek met meta-analyse lijkt intermitterende ijzersuppletie een alternatief voor dagelijkse suppletie bij vrouwen met ijzergebreekkanemie. Niettemin zijn er enkele kritische kanttekeningen te plaatsen bij zowel de methode als de resultaten van dit onderzoek.

Wat betreft de methode is het opvallend dat de auteurs op basis van klinische heterogeniteit hebben gekozen voor een analyse met het random-effectmodel, een model dat normaliter op basis van statistische heterogeniteit wordt gebruikt. Vervolgens is voor alle uitkomstmaten een meta-analyse verricht, ongeacht de mate van statistische heterogeniteit. Dit blijkt relevant voor de uitkomstmaat 'bijwerkingen', waarvoor een statistische heterogeniteit van 82% geldt. Verder maken de auteurs gebruik van vooraf bepaalde subgroepanalyses. Vanwege de grote hoeveelheid subgroepanalyses en geanalyseerde uitkomstmaten moet echter voorzichtig omgesprongen worden met de resultaten, aangezien de kans op een *multiple testing problem* hiermee toeneemt. Tot slot is het opmerkelijk dat de auteurs het risico op *reporting bias* als niet evident inschatten, terwijl ze van elf van de dertien onderzoeken niet goed kunnen inschatten wat het risico op reporting bias is en twee onderzoeken beoordelen als hoog risico op reporting bias. Ook het risico op publicatiebias wordt als niet evident ingeschat, wel ontbreekt *funnelplot* die is gebruikt om deze conclusie te ondersteunen.

Wat betreft de resultaten is het opmerkelijk dat er voor de uitkomstmaat anemie geen onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende oorzaken van anemie. Daarnaast blijkt dat in vijf van de acht onderzoeken behalve ijzer ook foliumzuur, vitamine B12 en/of vitamine C werd gesuppleerd. Opvallend en interessant voor de onderzoeksvraag is de subgroepanalyse naar de rol van alleen ijzersuppletie op de reductie van anemie. Hier is een effect zichtbaar in het voordeel van dagelijkse ijzersuppletie. Aangezien deze subgroepanalyse slechts drie RCT's omvat en een niet-significant effect laat zien, kan deze uitkomst alleen als hypothese worden gebruikt en mogen

hieraan geen conclusies worden verbonden. Bij het beoordelen van de uitkomstmaat bijwerkingen blijkt naast de grote mate van statistische heterogeniteit ($I^2 = 82\%$) ook sprake van een lage kwaliteit van bewijs. De auteurs benoemen dit niet expliciet in de hoofdtekst. Het valt te betwijfelen of deze meta-analyse uitgevoerd had moeten worden. De conclusie van de auteurs moet dan ook met grote voorzichtigheid worden bekeken.

Tot slot zijn er enkele kanttekeningen te plaatsen bij de toepasbaarheid voor de Nederlandse huisartsenpraktijk. De geïncludeerde onderzoeken zijn alle buiten Europa uitgevoerd, namelijk in Zuid-Amerika en Azië. Op deze continenten is (ijzergebreek)anemie onder niet-zwangere vrouwen in de vruchtbare levensfase een veelvoorkomend probleem (prevalentie in 2011 van respectievelijk 16,5% en 41,5% tegenover een prevalentie van 22,5% in Europa), waarbij oorzaken als wormcontaminatie, een insufficiënt voedingspatroon met beperkte ijzer- en vitaminesuppletie en infectieziekten als hiv of malaria een rol spelen.⁵ Deze oorzaken spelen veel minder in de (Europese) huisartsenpopulatie. De gemiddelde leeftijd van de onderzochte populatie is 13 tot 23 jaar en in slechts één onderzoek wordt ferrofumaraat gebruikt ter suppletie. Kortom: op basis van deze systematische review lijkt de generaliseerbaarheid naar de Nederlandse huisartsenpraktijk zeer beperkt. Er is momenteel onvoldoende bewijs voor het aanpassen van de huidige NHG-Standaard Anemie, waarin dagelijkse suppletie van ferrofumaraat wordt aanbevolen. Indien er sterker bewijs vanuit kwalitatief beter uitgevoerde Europese RCT's komt, zou intermitterende ijzersuppletie wellicht wel kunnen worden toegepast in de eerste lijn. ■

LITERATUUR

1. NHG-werkgroep Anemie. NHG-Standaard Anemie. <https://richtlijnen.nhg.org>.
2. Auerbach, M. UpToDate: treatment of iron deficiency anemia in adults – dosing and administration (oral iron). www.uptodate.com.
3. Van Heek J, Swinkels DW, Kramers K, De Wit HAJM, Rennings AJM. Suppletie van ijzer bij ijzergebreekkanemie. Ned Tijdschr Geneeskd 2019;163:D3674.
4. Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD009218.
5. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization, 2015.

Korteweg L, Bos M, Dam MJ. Load om oud ijzer? Intermitterende of dagelijkse ijzersuppletie. Huisarts Wet 2020;63. DOI: 10.007/s12445-020-784-5. Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Rotterdam: L. Korteweg, aios Huisartsgeneeskunde, lotjekorteweg@gmail.com; M. Bos, huisarts-epidemioloog, docent wetenschap; M. Dam, kaderhuisarts wetenschappelijke vorming en docent wetenschap. Mogelijke belangverstrengeling: niets aangegeven.

Dit is een critically appraised topic [CAT], waarbij de auteur een evidence based antwoord wil krijgen op een praktijkvraag.